

# Rotavírus fertőzések, a prevenció elméleti alapja és gyakorlata

**Dr. Várkonyi Ágnes**

Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar  
Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum  
Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi Centrum

A RV által okozott globális betegségterhek: Naponta kb. 2000 gyermek hal meg! *Magyarországon* kb. 5000 négy éven aluli gyermek kerül kórházba Rotavírus okozta megbetegedés miatt (A0840 – A0800).

	Kockázat 5 é. korig	Előfordulás
Halálesetek	1:293	440 000
Hospitalizációk	1:65	2 millió
Sürgősségi vagy járóbeteg-osztályos ellátások	1:5	25 millió
Akut gasztroenteritiszes epizódok	1:1	111 millió

(Parashar et al., 2005)

REVEAL Study (Rotavirus Gastroenterology Epidemiology and Viral Types in Europe Accounting for Losses in Public Health and Society) Az első nagy, európai prospektív, nemzetközi, multicentrikus (7 ország) vizsgálat, szisztematikusan elemezte az AGE és RVGE kihatását 2846 <5 éves AGE gyermeket 2004. október 1–2005. szeptember 30 között. (Van Damme, P 25th International Congress of Pediatrics/25–30 August 2007 JID 2007, 195)

REVEAL bizonyította Európában:

- 2712 Eliza vizsg.
- Rotavírus infekció 40,6%-ban volt az oka az összes GE-nek (kórházi, sürgősségi, ambuláns, gyermekorvosi praxis)

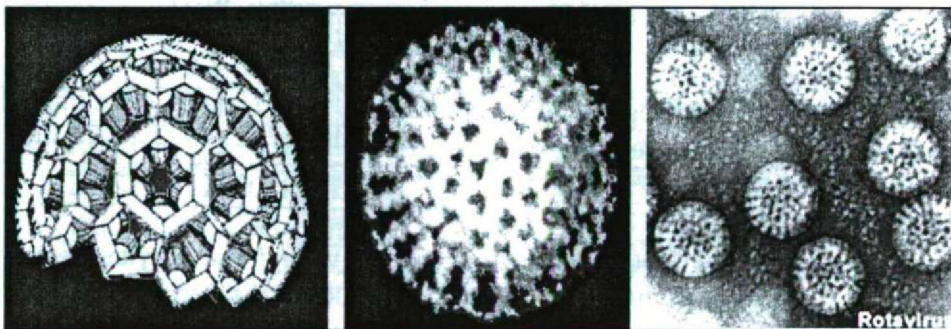


- > 50% hospitalizáció (53,1–68,8%) sürgősségi ellátás (35,3–63,5%)igénylő AGE-t RV ok
- 39%–81%-a a szülő v. más hozzátartozó munkából való kiesést jelentette
- RVGE halmozott előfordulása: december–április, csúcs: január–március
- nem találtak összefüggést a genotípus, súlyosság, életkor között
- 98% 5 genotípus (G1–G4, G9) RVGE
- 2% G6, G8, G10, G12
- P1 típus a G1, G3, G4, G9 >70% -ban kapcsolt
- a kül. genotípusok geográfiai cirkulációja, a szezonális csúcs incidencia – nagymértékben változott a vizsgált területeken
- előre nem megjósolható a várható infekciók természete

Szükséges a prevenció – vakcina effektív védelmet nyújt az Európában cirk. összes gyakori RV-vel.

### **Rotavírusok**

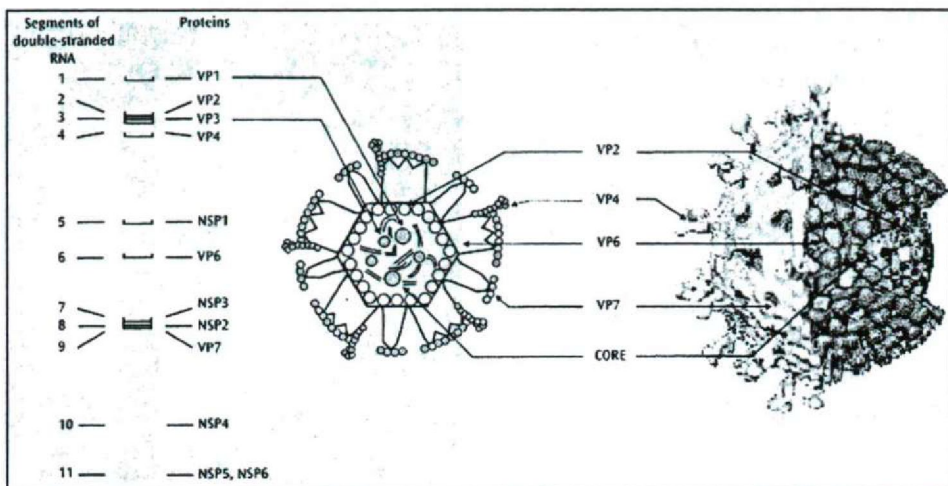
Első feljegyzések a 60-as évektől egerek, majmok bélszövet-végbél váladékából, 1973-ban hasmenéses gyermekek vkbnyh. Küllős kerékre hasonlít. Ikozaéderez szimmetriájú. Reoviridae család. RNS-vírus



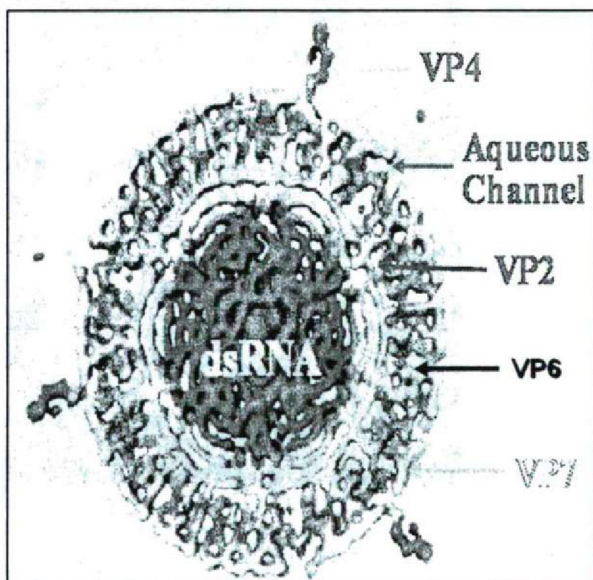
Cit. Narayan, N. RV ultrastructura

A fiatal gyermekek „univerzális” kórokozója. Társ-gazdasági, földrajzi, környezeti körülményektől függetlenül fertőz! A járványok gyermekközösségben gyakoriak! A nosocomialis GE-k 49–69%-ban a Rotavírus. Minden gyermek 3. évéig Európában is átesik RVGE epizódokon; súlyos, kiszáradással járó hasmenések legelterjedtebb oka. A nem RVGE-ekhez viszonyítva 3,3× valószínűbb, hogy hospitalizációra van szükség. 4,1× valószínűbb, hogy. iv rehidrációt igényel.





A vírus genom (örökítő anyag) 11 kettős szálú RNS segmentből áll. 6 strukturális (VP), 6 non-strukturális virális proteint (NSP) kódol.



**Rotavírus felépítése**

Vírus protein (VP)2 belső capsid veszi körül, benne VP1,3 kis prot. VP6-szerocsoport antigén (A-G 7cs) legimmunogénebb, major strukturf.

Emberben: A BC

A szerocsoportok genetikailag teljesen elkülönülnek, közöttük reassortment (kombinálódás) nem jön létre

Egy bizonyos szerocsoporton belül lehet!

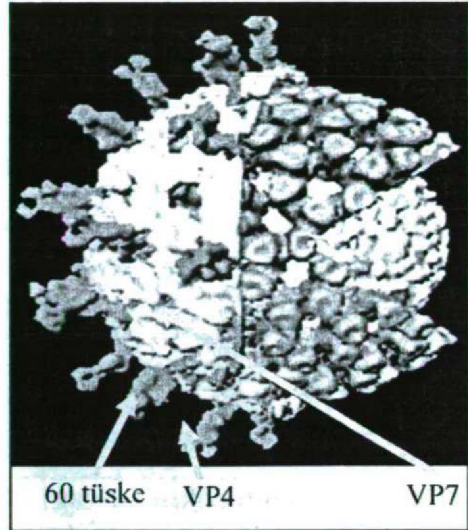
*RV típusok (sero-geno)*

Antigén tipizálással vagy nukleinsav alapú meghatározás.

Külső burok tart. a strukturális virális prot.

**VP7** G-típus 15/11 humán glikoprotein antigén.

**VP4** P- típus 26/12 humán polipeptid, proteáz érzékeny antigén – ez kötődik a villusokon a receptor fehérjéhez. Kiváltják a neutralizáló antitest képzést. Protec-tív immunitásért felelősek.

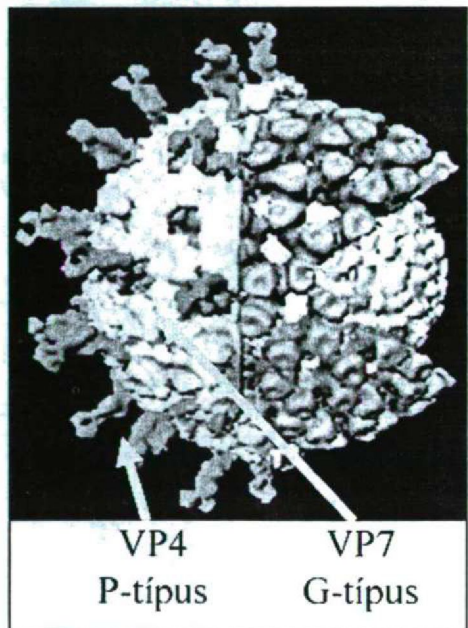


G-, P-típus függetlenül kombinálódik

G-típusok: egy számmal vannak jelölve

P-típusok: két jelölést kapnak (sero- nem azonos a genotípussal).

Világoszerre a 5 G: G1–G4 és G9  
3P típus: P[8], P[4], P[6] okozzák leggyakrabban a humán megbetegedéseket.



6–24 hónapos korban legsúlyosabb a megbetegedés.

- o expozíciót követően 18–72 órán belül kialakulhatnak

- o hányás, hányinger rendszerint megelőzi a hasmenést, 24–48 órán belül szűnik: 89–97%



- láz hirtelen kezdődő enyhe-kp 40°C is lehet – gyorsan normalizálódik: 53–89%
- hasmenés vizes, rendszerint explozív és proffúz. 3–9 napig – bifázisos is: 98%

#### *Rotavírus gastroenteritis patogenezise*

- a lenyelt, a gyomorsav által nem neutralizált vírus a differenciálódott bélhám sejtekhez kapcsolódik, fertőzés után 2 órával már viroplazma van a sejtekben!
- sejtbe lépve már az inkubációs periódus 18–36 óra, legelőször a enterotoxin termelésével beindítja a hasmenést

- enterális idegrendszer aktiválódik (serot.,VIP) → *szekréció*
- a sejtekben szaporodás- nekrozis- enzim károsodás- malabszorpció

- *ozmotikus hasmenés*
- replikáció halad a distalis vékonybél felé,
  - a vírus a székletben 10 millárd virion naponta! 10–100 fertőz!

#### *Újszülötteknél gyakran aszimptomatikus*

- RV- transplacentáris antitest (hiányában nagyobb rizikó a súlyos betegsége koraszülöttekben! Vizes-véres-nyálkás széklet, hasi dystensio, bél-dilatatio, NEC- 34-40%! - distális)

- Anyatej védőhatása (ea-k, lactoferrin, lactadherin)
- A szoptatás postponálja az infekciót későbbi életkorra!
- Az újszülöttek bél éretlensége alacsonyabb proteáz mennyisége miatt nem tud a vírus hatékonyan a vbél epithel sejtekbe jutni.

*Felnőttek is fertőződhetnek!* Gyakran asymptomaticus! Hányinger, fejfájás, láz, gyengeség, hasfájás, enyhe hasmenés. A fertőzött gyermek kontaktjaként 30–50%-ban megfertőződnek!

A Rotavírus infekció rendszerint a bélre lokalizálódik. Ritkábban extraintestinalis megbetegedés is kialakul: légúti (20–50%), máj, vese, nyirokcsomók, központi idegrendszeri, bőr tünetek. A viraemia, anti-genaemia gyakori, az extraintestinalis tünetek kialakulásáért felelős.

#### *1-es típusú diabetes mellitusszal összefüggő vírusfertőzések*

Entervírusok, CMV, rubeola, herpes család, mumpsz, togavírus, paramyxovírus, picornavírus, ROTA. Rotavírus közvetlenül pusztíthatja a pancreas sejteket, amikor a fertőzés létrejön? Utánozza a fehérjét, amelyek a pancreas megtámadására ösztönzik az immunrendszert? (Honeyman MC et al Diabetes 49, 1319-24, 2000)

### *Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease*

Autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. Gyakori RV infekció nagyobb rizikót jelentett a coeliakia autoimmunitás kialakulására – trigger! a genetikailag hajlamos egyénekben (*Stene LC et al Am J Gastroenterol 2006 Oct; 101:2333*)

A beteg fertőz napokkal a manifesztálódás előtt és a tünetek szűnése után is. Asymptomatikus betegség is fertőz:

- székletével, hányadékaival
- vízzel, étellel
- kontaminált felszíneken keresztül
- szennyezett játékokkal, pelenkákkal
- a gondozó személy keze útján
- légúti váladékkal
- állatról emberre is: G3: macska, kutya, G5: sertés, ló, G9: sertés, juh, G6: szarvasmarha

### *Immunitás infekció után*

Az első infekciót követően a szerológiai válasz túlnyomóan az aktuális vírus – szerotípus ellen irányul – homotipikus. Heterotipikus védelem is – klinikailag jelentős. De teljes védelem nem jön létre más RV-al szemben. Többszöri RV megbetegedésre lehet számítani. 3 infekció közel 100%-ra csökkenti a súlyos RVGE rizikóját! A primer infekció többnyire a legsúlyosabb.

A RV infekcióval összefüggésbe hozható immunitás nem teljesen ismert. Multifaktoriális: szekretoros antitestek, a humorális, sejtmediált immunitás együttes hatása révén alakul ki. A VP4,VP7 fehérjék ellen képződő ea-k képesek a vírust neutralizálni. Mindkét fehérje ua képes típus-specifikus és kereszt-reaktív szerotípus válaszreakciót indukálni. A szérum és intestinális RV IgA és IgG szintje a természetes fertőzés utáni védelemmel korrelál. RV- szérum IgA antitest válasz az élő, attenuált RV vakcinák hatásának ellenőrzésére alkalmas.

### *Protektív immunitás*

VP6 nem stimulál neutralizáló ellenanyagokat, az ellene képződő IgA ea-k védő mech. nem teljesen ismert, valószínű a fertőzött sejten belül a RV replikáció gátlásában vesz részt a polimer antitest lumenbe való transzportja során. A RV specifikus cytotoxikus T lymphocyták felismerik számos RV proteinen az epitopokat, amelyek általában nem szerotípus specifikusak.



### Prevenció, védőoltás

1983 bovin RV Vesikari >80 hatékony Fo – fejl. országokban nem  
1988 WC3 bovin –nem jelentős védelem humán RV–al reassortment

RotaTeq

1987 rhesus RV

1998 tetravalens *rhesus-human* reassortans vakcina (G1G2G3G4)  
RotaShield Wyeth-Lederle USA.

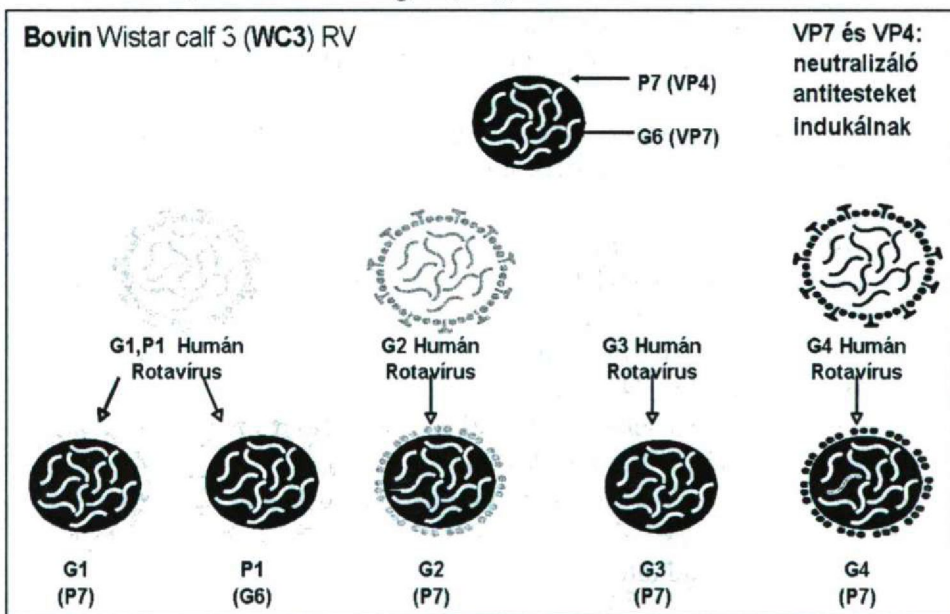
1999 Visszavonás – invagináció: fokozott rizikó az első dózis után 3–14 nappal 80%-ban olyan csecsemőkön, akik 90 napos v. idősebb korban kapták az első oltást. Természetes incidenciá:4–9 hó.

2006 két új vakcina EMEA engedély

Rotarix GSK monovalens humán G1 P1A(8) attenuált, orális, liofolizált, >106 infektív egység (IU)

RotaTeq MSD multivalens bovin-humán reasszortáns, gyengített, orális >2,8×106 infektív egység (IU)

A bovin RV a rhesushoz képest előnyösebb: rosszul replikálódik az emberi bélben, kevésbé reaktogén (láz), kevesebb mellékhatás.



RotaTeq MSD orális bovin-humán, gyengített reasszortáns. 4 reasszortáns tart. a G1, G2, G3, G4 humán külső kapszid proteint a bovin P7 kötőfehérjét. 1 reasszortáns tart. expresszával hozzákapcsolt humán P1 (8) bovin G6

25<sup>th</sup> International Congress of Pediatrics/25–30 August 2007 Use of the pentavalent rotavirus vaccine in Europe Timo Vesikari. REST (Rotavirus Efficacy and Safety Trial)

- legnagyobb klin. vizsg.
- vak, placebo – kontrollált
- közel 70 000 csecsemő
- 3 kontinens, 11 országában
- 43%-a (több, mint 30 000) európai

RotaTeq against severe Rotavírus disease, regardless of serotype.

Was 100% (95% CI: 90,7–100) for the first Rotavírus season 98% (95% CI: 90–100) for up to 2 Rotavírus seasons.

When cases of any severity were considered.

Efficacy was 72% (95% CI: 63–79) for the first season 68% (95% CI: 60–74) for up to 2 seasons.

*Monovalens vakcina Rotarix GSK Attenuált orális, humán törzs*

Paul Offit:

- „contains P1G1 only
- 2 oral doses 2 to 3 and 4 to 5 months of age.
- In a phase 3 study involving 63,225 infants in Latin America and Finland,
- 85% (95% CI: 72–92) efficacy against severe RV disease
- 85% (95%:70–94) reduction in the rate of hospitalization „

*A pentavalens RotaTeq jellemzői (2007. április 1-től engedélyezett):*

- Folyékony – puffertolt stabilizáló oldatban szuszpendált Közvetlenül a tubusból beadható
- A gyomorsav ellen védett
- Hűtőben tárolva 24 hónapig tartható el
- 3 dózisos oltási séma, jól illeszkedik az oltási naptárakba
- Az első dózis 6–12 hetes korban
- A köv. dózisok 4–10 hetes időközönként – 26 (32 )hétig be kell adni
- Egész évben adható

*Evidenciákon alapuló ESPID/ESPGHAN ajánlások a RV vakcinációra Európában. JPGN 46, S44-45, 2008*

- Minden egészséges csecsemőnek ajánlott
- Inaktivált, injekciós vakcinával együtt v külön beadható



- OPV-vel együtt nem javasolt
- Az első oltást 6 és 12 hetes kor között kell beadni, 6 hónapos korig befejezni
- Egészséges koraszülöttnak, HIV fertőzöttnak az orvos belátása szerint adható
- Súlyos immunhiány esetén nem javasolt
- A súlyos adverz események folyamatos monitorizálása szükséges

A RV vakcináció első immunizációja után a csecsemők >10%-ában a széklet vizsgálat kb. 2 hétig pozitív lehet. A továbbiakban azonban ez nem fordul elő.